



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
FACULTAD DE ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE GRADO  
GRADO DE ENFERMERÍA

# Nuevos enfoques en la enfermedad de Alzheimer

---

New approaches in Alzheimer's disease

Curso académico 2018-19

**Autor: Ester López Robledo**  
**Director: M<sup>a</sup> José Noriega Borge**

## **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros.

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>2</b>
<b>3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS .....</b>	<b>4</b>
<b>4. ETIOPATOGENIA .....</b>	<b>6</b>
<b>5. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES .....</b>	<b>12</b>
<b>6. SIGNOS Y SÍNTOMAS .....</b>	<b>14</b>
<b>7. ETAPAS .....</b>	<b>16</b>
<b>8. DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>17</b>
<b>9. TRATAMIENTO .....</b>	<b>19</b>
<b>10. RECURSOS .....</b>	<b>22</b>
<b>11. CUIDADOS DE ENFERMERÍA .....</b>	<b>25</b>
<b>12. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>29</b>

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ABVD:** Actividades básicas de la vida diaria

**AP:** Atención Primaria

**ApoE:** Apolipoproteína E

**$\beta$ A:** Beta amiloide

**BACE1:**  $\beta$ -Secretasa 1

**EA:** Enfermedad de Alzheimer

**GSK3- $\beta$ :** Glucógeno Sintasa Quinasa 3

**MMSE:** Mini-Mental State Examination

**ONF:** Ovillos neurofibrilares

**PPA:** Proteína precursora del amiloide

**PS:** Placas seniles

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la patología neurodegenerativa más prevalente en el mundo, suponiendo entre el 50 y el 70% de los casos de demencia. Se estima que hay un caso nuevo de EA en el mundo cada 3 segundos.

Se caracteriza por un deterioro progresivo y persistente de funciones cerebrales superiores como la memoria, el lenguaje, la orientación o la percepción espacial. Su incidencia está en aumento como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población mundial.

Se trata además de una de las causas principales de discapacidad y de dependencia, y se sitúa en el séptimo puesto entre las causas más frecuentes de muerte en nuestro país. La demencia fue declarada como una prioridad de salud pública por la OMS en el año 2017. Por todo esto, constituye un problema sociosanitario de primera magnitud.

No se conoce la etiopatogenia concreta, su diagnóstico es clínico y su confirmación diagnóstica es *post-mortem*. Además, no existe tratamiento curativo hoy en día.

Este trabajo revisa el conocimiento actual sobre la etiología de la enfermedad, así como de los nuevos métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Alzheimer, diagnóstico, terapia, cuidados de enfermería.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative pathology in the world, accounting for between 50 and 70% of cases of dementia. It is estimated that there is a new case in the world every 3 seconds.

It is characterized by a progressive and persistent decline of the higher brain functions such as memory, language, orientation or spatial perception. Its incidence is increasing as a result of the progressive ageing of the population

As the seventh leading cause of death in our country, it is also one of the most frequent causes of disability and dependence. Furthermore dementia was declared a public health priority by the WHO in 2017. For these reasons, this is a major social health problema.

The specific etiopathogenesis is not known, its diagnosis is clinical and its confirmation is *post mortem*, and there is no curative treatment nowadays.

This work focuses on the search for hypotheses about the pathophysiology of the disease, as well as new methods of diagnosis and therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** Alzheimer disease, diagnosis, therapy, nursing care.

# 1. INTRODUCCIÓN

El nombre de esta enfermedad se debe al médico alemán Alois Alzheimer (Marktbreit 1864-Breslavia 1915), que investigó y describió por primera vez los hallazgos patológicos de esta enfermedad neurodegenerativa. <sup>(1,2)</sup>

Una vez obtenida su licenciatura en Medicina en el año 1887, comenzó a trabajar en un hospital de enfermos mentales en Frankfurt, donde trató a la paciente Auguste Deter de 51 años. Esta paciente presentaba sintomatología inquieta, delirante (delirio celotípico hacia su marido), deterioro de memoria, desorientación y alteraciones en la atención. Fue tras la autopsia cerebral en 1901, cuando se evidenciaron y describieron los signos de la enfermedad. Los resultados fueron publicados en el año 1906. En este momento Alzheimer ya describió las diferencias entre la demencia y el envejecimiento normal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad. <sup>(2,3)</sup>

Se oficializó el epónimo de dicha patología cuatro años más tarde, en 1910. El término de “*enfermedad de Alzheimer*” aparece por primera vez en la 8ª edición del libro de psiquiatría de Emil Kraepelin, director del Hospital Psiquiátrico de Múnich. <sup>(4)</sup>

La enfermedad de Alzheimer se presenta como la causa de demencia más frecuente, suponiendo entre el 50 y el 70% de los casos diagnosticados. También existen demencias vasculares, por cuerpos de Lewy o demencias frontotemporales, caracterizadas por un daño irreversible de las células cerebrales. <sup>(5)</sup>

La EA es una enfermedad neurodegenerativa cuya etiopatogenia concreta es todavía desconocida y en la que se produce la muerte de células nerviosas en determinadas regiones cerebrales. Hay, por tanto, una atrofia cerebral, disminución de la masa cerebral que iría desde los 1.300 a 1.700 gr en el adulto normal a unos 800 gr en estos pacientes, y afectación de la producción de ciertos neurotransmisores.

La capacidad de hablar o de tomar decisiones son funciones cerebrales superiores que se ven afectadas como consecuencia de la presencia de déficits funcionales en el lóbulo temporal e hipocampo, los cuales son responsables de almacenar y recuperar nueva información, manifestaciones propias de la demencia, que repercuten en la vida cotidiana del paciente. <sup>(1,6)</sup>

# 2. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica recopilando artículos científicos de diferentes Bases de Datos: Medline/Pubmed, Cochrane, Google Académico y Dialnet.

Se han revisado publicaciones nacionales e internacionales de los últimos 5 años, aunque algún artículo hace referencia a estudios anteriores que también se han incorporado en la siguiente revisión.

En este trabajo y en datos, tanto estadísticos como a nivel de recursos, se ha utilizado fundamentalmente información procedente del ámbito español y de la Comunidad de Cantabria.

Como estrategia de búsqueda, se han empleado los siguientes DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) situados en la columna de la izquierda. Para búsquedas de artículos en inglés, se han utilizado los MeSH (Medical Subject Headings) que se encuentran en la columna derecha. Además, se ha empleado el operador Booleano “AND” para la selección de bibliografía.

- “Enfermedad de Alzheimer”
- “Demencia”
- “Diagnóstico”
- “Terapia”
- “Tratamiento Farmacológico”
- “Terapia cognitiva”
- “Cuidados de Enfermería”

- “Alzheimer disease”
- “Dementia”
- “Diagnosis”
- “Therapy”
- “Drug Therapy”
- “Cognitive Therapy”
- “Nursing Care”

Se realizó una selección en base a artículos que fueran de los últimos 5 años, revisiones (“Review”), estudios en humanos, disponibles en línea (“Free Full Text”) y escritos en inglés o español. Finalmente, se excluyeron aquellos artículos no relevantes para desarrollar el siguiente trabajo. (Fig.1)

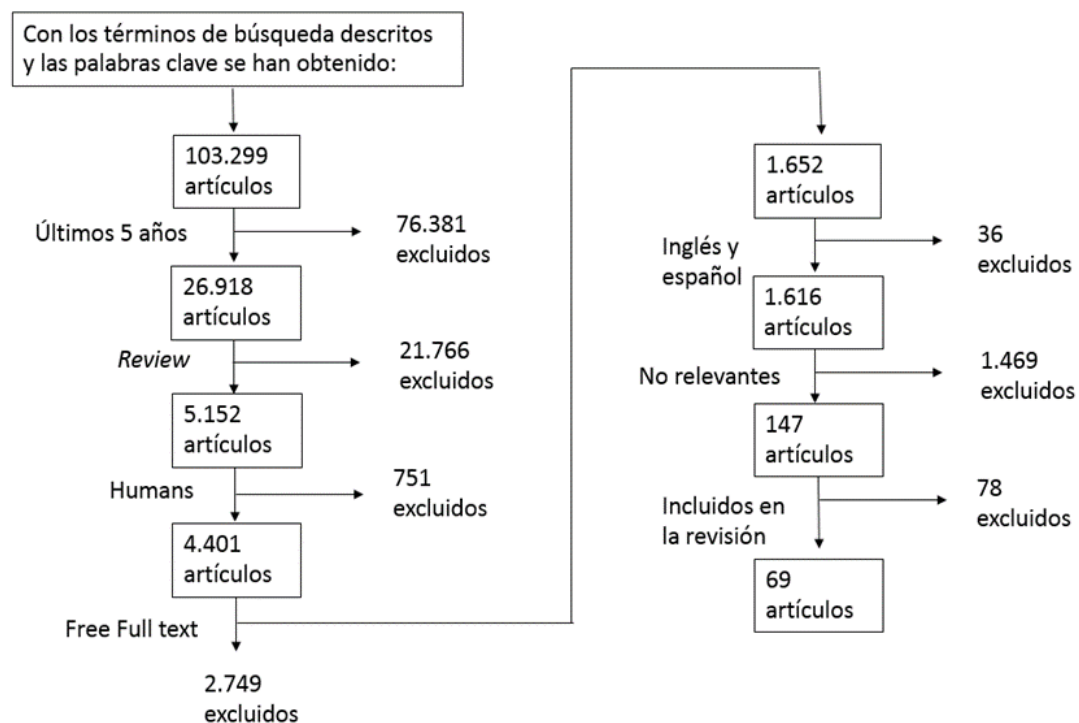


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección

## OBJETIVOS:

### Objetivo general:

- Hacer una revisión del estado actual de los conocimientos referidos a la enfermedad de Alzheimer.

### Objetivos específicos:

- Estudiar las nuevas teorías sobre la etiología de la EA.
- Analizar las pruebas diagnósticas.
- Describir las nuevas estrategias farmacológicas.
- Estudiar las nuevas terapias no farmacológicas.

### 3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aunque no son una consecuencia normal del envejecimiento, las demencias van ocupando un lugar cada vez más significativo durante la última etapa de la vida. El aumento de la esperanza de vida y unas bajas tasas de natalidad y mortalidad, producen un envejecimiento progresivo de la población, que se relaciona con el aumento de las enfermedades asociadas al envejecimiento, entre ellas la enfermedad de Alzheimer.

Existen diferentes predicciones de los pacientes con estas patologías. El informe “World Alzheimer Report 2018” señala un total de 50 millones de personas en el **mundo** con demencia en el año 2018 y prevé que la cifra se triplique (152 millones) en el año 2050. <sup>(4, 5,7)</sup>

En **España** en el año 2018, según datos del INE, se contabilizan unos 500-600.000 casos de demencia, una cifra que predicen que alcance el millón en el año 2050. <sup>(8)</sup>

Como puede observarse por las cifras anteriores, la enfermedad de Alzheimer sigue una tendencia creciente. Su incidencia presenta un crecimiento exponencial con la edad, y que es más acusado a partir de los 65 años. <sup>(7, 9)</sup>

Otro aspecto a considerar es que la prevalencia de casos es mayor en mujeres en todos los grupos de edad. La longevidad, superior en la población femenina, y la influencia de los factores genéticos, en parte justifican el hecho de que la proporción de esta enfermedad en mujeres sea notablemente mayor. <sup>(8)</sup>

Se trata de una importante causa de muerte en nuestro país, ya que la demencia se sitúa como cuarta enfermedad con más fallecimientos y la enfermedad de Alzheimer ocupa el séptimo puesto. <sup>(8)</sup>

Según las últimas cifras disponibles, correspondientes al año 2017, se encuentran un total de 424.523 defunciones en España, de las cuales 15.202 (3,58%) se deben a la enfermedad de Alzheimer. Resulta interesante destacar que de esta cifra total, 10.867 muertes (correspondientes al 71,48%) han sido de mujeres. <sup>(8)</sup>

Con respecto a nuestra comunidad autónoma, y siguiendo la tendencia nacional, se registraron un total de 5.958 muertes en **Cantabria** en el año 2017, 201 secundarias a la EA (3,37%). De ellas, alrededor del 70% se han producido en mujeres, manteniendo los mismos porcentajes que a nivel estatal. Más del 90% corresponden a población mayor de 75 años. (Fig. 2) <sup>(8)</sup>

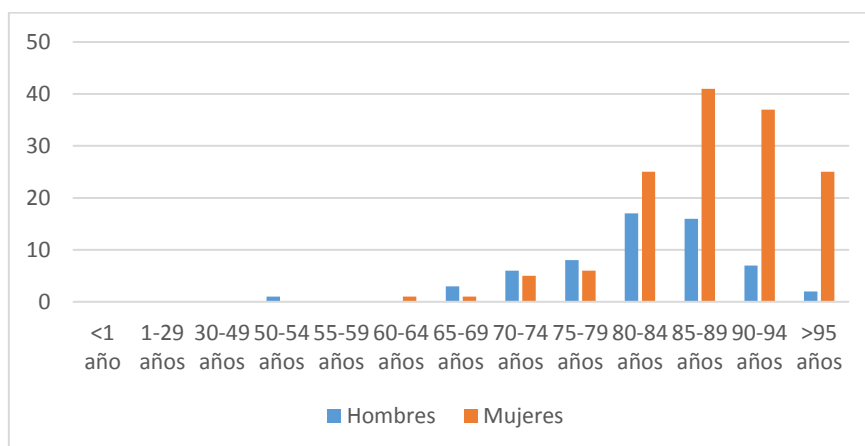


Figura 2. Defunciones por EA en 2017 en Cantabria por rango de edad. Fuente: <https://www.ine.es/>



Aunque se evidencia un crecimiento en los datos de mortalidad en la última década, se certifican solo una minoría de los casos existentes (Fig. 3). A menudo, la EA está infradiagnosticada resultado de la percepción social, incluyendo al ámbito sanitario, de que se trata de un efecto de la edad. <sup>(4,9)</sup>

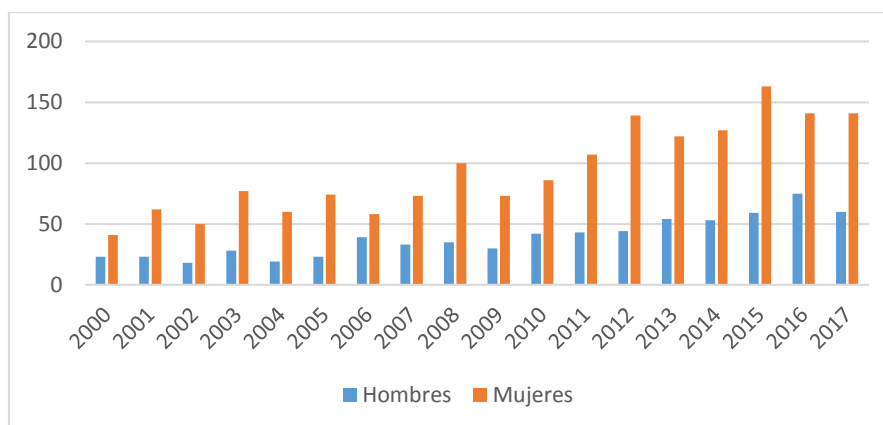


Figura 3. Defunciones por EA en Cantabria en el periodo de 2000-2017. Fuente: <https://www.ine.es/>

La esperanza de vida en Cantabria en el año 2017 es de una media de 83,33 años (80,34 en hombres y 86,22 en mujeres). Se ha producido un aumento de la esperanza de vida en los últimos años, ya que tan solo hace una década se encontraba en 80,99 años de media en ambos sexos. <sup>(8)</sup>

Al igual que en el panorama nacional, la población cántabra se encuentra envejecida y se produce un aumento constante de la población mayor de 80 años. Un detalle positivo es la esperanza de vida con buena salud en Cantabria de 60,7 años, que es superior a los 58,3 en España. <sup>(8, 10)</sup>

Esta enfermedad crónica supone un deterioro en el grado de funcionalidad de la persona, lo que conduce a que sea una de las causas principales de discapacidad y de dependencia. Además, no solo genera impacto en la salud física, psicosocial o económica de la persona afectada, sino también de aquellos que se encargan de sus cuidados de salud. <sup>(9)</sup>

En pacientes mayores de 65 años sin demencia se diagnostican de media 2,44 patologías, mientras que en la misma edad si padecen algún tipo de demencia, la media de patologías se eleva a 3,69. <sup>(11)</sup>

Este incremento de enfermedades conlleva un elevado consumo de fármacos, lo cual tiene como consecuencia, en estos pacientes polimedicados, la aparición de importantes efectos secundarios. Se ha descrito en diversos estudios la mayor vulnerabilidad de las personas con deterioro cognitivo a padecer efectos adversos, por ejemplo secundarios al uso de anticolinérgicos (estreñimiento, confusión o sequedad de boca). <sup>(12,13)</sup>

Existe una mayor tendencia, hasta 3,6 veces mayor, a los ingresos hospitalarios, siendo sus estancias más prolongadas, con mayor coste y complejidad. <sup>(9,13)</sup>

Debido a lo anteriormente descrito, es destacable el impacto económico que supone, ya que conlleva costes directos (sanitarios o no sanitarios) e indirectos, como la pérdida de productividad o el tiempo invertido. Estos costes económicos, sociales o sanitarios generados recaen fundamentalmente en los familiares. <sup>(9, 14)</sup>

## 4. ETIOPATOGENIA

A día de hoy no se conoce con exactitud la causa de esta enfermedad, aunque se van perfilando diversas hipótesis acerca de su etiología, basadas en:

1. Alteraciones sinápticas.

Algunas de las posibles hipótesis son las relacionadas con el mal funcionamiento de la sinapsis. Una de ellas, que constituye la alteración más probable, es la hipótesis colinérgica, que se apoya en la relación de la acetilcolina con la función cognitiva. En pacientes con EA se evidencia una hipofunción de la actividad colinérgica a nivel del sistema nervioso central (SNC), ya que la acetilcolina se encuentra disminuida en esta enfermedad.

Esto se debe igualmente al déficit en número de receptores colinérgicos, tanto receptores muscarínicos, como nicotínicos. Otras sinapsis que es probable que tengan alteraciones también son aquellas que utilizan neurotransmisores como la dopamina, serotonina, norepinefrina, GABA, glutamato, somatostatina, etc. <sup>(4, 6, 13)</sup>

2. Muerte celular neuronal.

La apoptosis o muerte celular programada se produce como respuesta a determinados estímulos. Existen alteraciones morfológicas y bioquímicas que conducen a la muerte de la célula. Se trata de un proceso fisiológico que contribuye al normal funcionamiento del cuerpo humano y se produce por la acción de múltiples mediadores.

La apoptosis puede iniciarse por dos vías: la intrínseca o la extrínseca.

La vía de la apoptosis extrínseca está basada en la activación de *receptores de muerte inducida por ligando*. Una vez que el ligando se une al receptor, se desencadenan múltiples reacciones que inician el proceso de muerte celular programada. <sup>(15, 16)</sup>

De estos ligandos, el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$  es la citoquina más estudiada y uno de los principales inductores de la apoptosis. Pero también desarrolla funciones de señalización en el SNC, desarrollo cerebral, plasticidad, ritmo circadiano, etc. Induce la activación de células gliales y macrófagos, que producen neurotoxinas y está implicado en el inicio del proceso de muerte de neuronas y oligodendrocitos. De ahí que se estudie su relación con enfermedades como la EA. <sup>(15, 16,17)</sup>

3. Acumulación de metales.

Los metales son importantes para varias funciones biológicas, pero también pueden causar daños en el ADN y favorecer la apoptosis, anteriormente descrita. Las teorías que estudian el papel de los metales en las enfermedades neurodegenerativas están siendo más exploradas por el aumento de la exposición a la contaminación industrial o química que existe hoy en día.

Varios estudios in vitro y con animales, afirman que el mercurio o el aluminio pueden actuar como elementos favorecedores de neurodegeneración. El plomo, el hierro y el cobre favorecen el estrés oxidativo, y por lo tanto están relacionados con déficits en el rendimiento cognitivo. Otros metales, por el contrario, son protectores frente al mismo, como ocurre con el selenio. Este metal participa en la defensa del estrés oxidativo al formar parte activa de un grupo de antioxidantes.

Diferentes metales como el arsénico, magnesio, níquel, zinc, cromo o cadmio están siendo estudiados. Los resultados obtenidos en estos estudios no son concluyentes y no

existe suficiente evidencia para apoyar la relación entre la exposición a estos metales y enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. <sup>(18)</sup>

#### 4. Modificaciones proteicas

De todas las proteínas que pueden participar en el desarrollo de la EA, existe un consenso científico basado concretamente en dos proteínas cerebrales implicadas en la enfermedad. <sup>(4, 5, 19)</sup>

La primera de ellas, que actúa desde el medio extracelular, es la **proteína beta-amiloide** ( $\beta$ A), que se acumula formando unas placas extracelulares, denominadas placas seniles (PS). Estas placas configuran uniones interneuronales que llegan a interrumpir la función celular. También se encuentran en menor medida en cerebros de personas que no presentan déficit cognitivo. <sup>(5, 6, 19)</sup>

En segundo lugar y actuando desde el medio intracelular, se objetiva la acumulación de formas hiperfosforiladas de **proteína TAU**. En este caso se forman unos ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales que bloquean los sistemas de transporte neuronal. (Fig. 4) <sup>(5, 19)</sup>

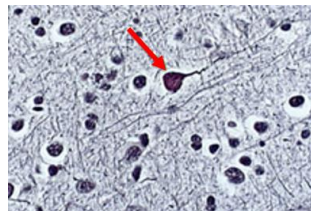


Figura 4. Ovillos neurofibrilares. (Margaret Grunnet. Connecticut University)

##### a) **PROTEÍNA BETA AMILOIDE.**

La hipótesis de la cascada amiloide, basada en la acumulación de proteína amiloide en la EA, es la más aceptada. Constituye el modelo dominante de la patogénesis de la enfermedad.

La  $\beta$ A es un polipéptido que se produce por el catabolismo de una proteína transmembrana, la Proteína Precursora de Amiloide (PPA), que se encuentra en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células gliales. La PPA tiene funciones fisiológicas como la señalización celular, el crecimiento de neuritas, la plasticidad sináptica o la transducción de señales, y es codificada por un gen situado en el cromosoma 21. <sup>(4, 17, 20, 21)</sup>

Existe una relación entre el Síndrome de Down y la EA fundamentada en la presencia de alteraciones patológicas específicas en los cerebros de individuos con trisomía 21. Se encuentran depósitos  $\beta$ A y ONF a partir de cierta edad, así como la sobreexpresión del gen de la PPA y de sus productos. Esto es debido a la localización de la PPA en el cromosoma 21 y a la existencia, en estas personas, de 3 copias del gen en vez de dos. <sup>(4, 21, 22)</sup>

Esta PPA es fragmentada por las enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas (Fig. 5). En condiciones fisiológicas, cuando la secretasa  $\alpha$  realiza esta función catalítica, los productos peptídicos que se generan no son tóxicos, y tienen la función de regular la excitabilidad neuronal, plasticidad sináptica y memoria, entre otras funciones.

Mientras que en una situación neuropatológica, actúan las secretasas  $\beta$ . <sup>(4, 6, 17)</sup>

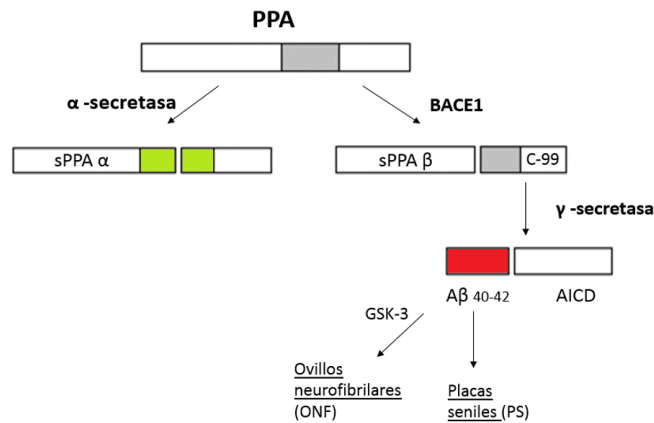


Figura 5. Cascada amiloide. Modificado de:  
<https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/xxxii-congreso-semi/121-%20Sanchez-Valle.pdf>

La β-secretasa 1 (BACE1) escinde en primer lugar la PPA por el extremo N-terminal, originando dos péptidos: el sPPAβ y el fragmento C-terminal de 99 aminoácidos (C-99) que posteriormente será escindido por la γ-secretasa.

El complejo enzimático de la γ-secretasa está compuesto por cuatro componentes (Fig.6): (4, 6, 17)

- El componente central de la γ-secretasa es la **Presenilina** (PSEN). Se encarga de formar el centro activo del complejo enzimático e interviene en la actividad proteolítica que conduce a la formación de βA.
- Un segundo componente sería **Pen-2**, que se une a la subunidad de la presenilina y su función está relacionada con la maduración autocatalítica y proteólisis.
- Como tercer componente, la **Nicastrina** desempeña la función de reclutamiento de sustrato para la actividad de todo el complejo.
- **Aph-1** permite el ensamblaje de todos los anteriores componentes del complejo. (21, 23)

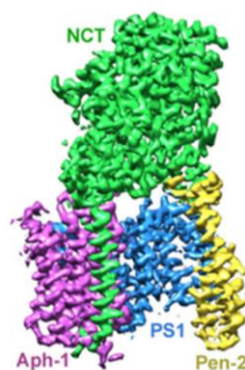


Figura 6. Complejo enzimático de la γ-secretasa (DeLano, WL. 2002) Fuente: [www.pymol.org](http://www.pymol.org)

La γ-secretasa escinde el extremo C-terminal, obteniendo esta última los fragmentos AICD y βA<sub>40-42</sub>, que permanecen en el espacio extracelular. Estos últimos productos obtenidos son péptidos de entre 40 y 42 aminoácidos, en función del punto en el que la γ-secretasa secciona la cadena protéica. (4, 6, 17)

De estos últimos fragmentos, se observa que presentan una neurotoxicidad mucho mayor que los anteriores. Y si se comparan uno con otro, el péptido  $\beta A_{40}$  es el más abundante, pero el  $\beta A_{42}$  es el más neurotóxico y el principal componente de las PS.

Este péptido se pliega facilitando así la posterior agregación y dando lugar a dímeros, oligómeros y, por último, fibrillas. Es decir, en primer lugar se forman oligómeros solubles, que luego se polimerizan en fibrillas insolubles de amiloide y establecen depósitos de tipo placa.<sup>(17, 21, 22, 24)</sup>

La aparición de estas PS interfiere con funciones como la plasticidad neuronal, el metabolismo energético y de la glucosa, así como el funcionamiento de la sinapsis.

Posteriormente tiene lugar una respuesta glial, activación astrocítica y de la microglía favorecida por el  $\beta A$ . Se liberan citocinas y otros componentes, lo que produce una respuesta inflamatoria que interfiere aún más en la función neuronal.<sup>(17, 24)</sup>

## b) **PROTEÍNA TAU.**

Las proteínas Tau forman un grupo denominado proteínas asociadas a microtúbulos ("Microtubule Associated Protein", cuyas siglas en inglés son MAP), que durante el transporte celular actúan estabilizando los microtúbulos. Su función depende de varias modificaciones postraduccionales como son la acetilación, glicación, metilación o fosforilación, entre otras.

La fosforilación de Tau está regulada por varias quinasas y fosfatasa. Entre estas, destaca el papel de la Glucógeno Sintasa Quinasa 3 ( $GSK3-\beta$ ), altamente expresada en el tejido cerebral.<sup>(6, 25)</sup>

Está implicada en el metabolismo del glucógeno, pero también participa en funciones como el control de la morfogénesis, la polaridad axonal, la sinaptogénesis, expresión genética, el ciclo celular o la apoptosis. Asimismo interviene en funciones como la hiperfosforilación de la proteína Tau, lo que conduce en último extremo a la aparición de uno de los signos clásicos de la enfermedad como son los ONF, que se acumulan en las terminaciones sinápticas y en los cuerpos neuronales.<sup>(21, 25, 26, 27, 28)</sup>

Como consecuencia de la pérdida de flexibilidad que sufre la proteína al ser fosforilada, se produce un cambio conformacional y la Tau adopta una estructura que favorece el ensamblaje.

La capacidad de Tau para estabilizar los microtúbulos va a verse disminuida, lo que produce una alteración patológica de la estructura y función del citoesqueleto. Esta acumulación de material fibroso en el interior de las neuronas supone un obstáculo directo en funciones como el transporte axonal, que se ve comprometido y que conduce finalmente a una disfunción sináptica.

Se trata de compuestos tan insolubles y complejos de degradar que tras la muerte neuronal, permanecen "como el vestigio o esqueleto de aquella."<sup>(6, 17, 20, 22, 29)</sup>

Además es destacable el hecho de que la exposición neuronal de  $\beta A$  incrementa la función de  $GSK3-\beta$ . Es decir, se produce una retroalimentación positiva entre los dos procesos.<sup>(25, 26, 27, 28)</sup>

La polimerización y agregación de esta proteína puede verse favorecida por metales como el hierro y el aluminio, constituyendo así un punto de unión entre las diferentes hipótesis.<sup>(29)</sup>

### c) ApoE-ε4

La Apolipoproteína E (ApoE) es una proteína de unión a lípidos que tiene funciones relacionadas con la remodelación de dendritas, desmielinización axonal o implicación en fenómenos de plasticidad sináptica. Está relacionada tanto con el péptido βA como con la proteína Tau.

Se expresa como 3 isoformas (ApoE-ε2, ApoE-ε3 y ApoE-ε4) codificadas por 3 variantes o alelos del gen ApoE denominados ε2, ε3, and ε4.

Las isoformas difieren en los aminoácidos de las posiciones 112 y 158, y estas diferencias estructurales se traducen en cambios funcionales. De manera que, las isoformas ApoE-ε3 y ε2 contribuyen a la reducción de los niveles de βA, mientras que la ApoE-ε4, que presenta dos residuos de Arginina: Arg112 y Arg158, estimula la hiperfosforilación de Tau.

Existe mayor riesgo de desarrollar EA en aquellos individuos con 1 o 2 alelos ε4 en el gen de la ApoE, especialmente con la enfermedad de comienzo tardío. Aunque la razón de esta asociación no está clara, la literatura apunta a que esta isoforma, es más susceptible a la proteólisis, y que los productos de escisión generados son perjudiciales para la reparación neuronal. Afecta al procesamiento de βA, incrementando su depósito en el cerebro. <sup>(4, 21,30, 31, 32)</sup>

## 5) ESTRÉS OXIDATIVO

El oxígeno es un elemento fundamental para la vida, y a pesar de que la mayoría del O<sub>2</sub> inhalado se emplea para la oxidación de nutrientes, una pequeña proporción (menor al 2%) es convertida en especies reactivas de oxígeno (ROS).

La teoría del estrés oxidativo se basa en la acción de las ROS, que traen consigo una serie de acciones degenerativas e inflamatorias.

Existen unos mecanismos homeostáticos que mantienen en equilibrio los sistemas corporales. Sin embargo, una descompensación entre la producción de ROS y la defensa antioxidante celular produce estrés oxidativo, que se relaciona con enfermedades como la diabetes, el cáncer o EA.

Las ROS, entre otros efectos, causan un daño oxidativo irreversible al ADN que altera la expresión genética. Hay que tener en cuenta, además, que la eficiencia en la reparación del ADN se ve reducida a medida que avanza la edad.

Está comúnmente aceptado, y cada vez dispone de mayor evidencia, el hecho de que las ROS participan en el desarrollo de enfermedades, como las enfermedades neurodegenerativas, y del envejecimiento.

Entre todos los mecanismos implicados en la EA, la disfunción mitocondrial y el incremento de la apoptosis, junto con un estado pobre antioxidante, son los más prometedores. <sup>(33)</sup>

## 6) AGENTES INFECCIOSOS

En las últimas décadas, han surgido nuevas hipótesis que proponen que las infecciones por patógenos, ya sean virus, hongos o bacterias, podrían estar asociadas con enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la enfermedad de Parkinson. (Tabla 1)

BACTERIAS	VIRUS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><i>Borrelia burgdorferi</i></b>: tiene efecto sobre la inflamación intracelular neuronal, fosforilación anormal de Tau o acumulación <math>\beta</math>A.</li> <li>- <b><i>Chlamydia pneumonia</i></b>: es el más plausible de los patógenos bacterianos relacionados con la EA, aunque es complejo establecer la asociación.</li> <li>- <b><i>Treponema pallidum</i></b>: puede causar atrofia cortical y características biológicas y patológicas de la EA. <sup>(37)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Virus del Herpes Simple 1</b> (VHS1) puede producir cambios celulares como la formación de Tau y placas de <math>\beta</math>A. Además se observa que el daño en el tejido cerebral en la EA incluye las mismas áreas en las que se produce la inflamación cerebral como consecuencia del VHS1.</li> <li>- El <b>Virus de la Hepatitis C</b> causa neurotoxicidad a nivel sistémico, neurotoxicidad directa una vez está presente en el cerebro e inflamación cerebral.</li> <li>- El <b>VIH</b> atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y puede penetrar en el cerebro. Los efectos de esta infección producen la disfunción neuronal y generan factores de liberación de la microglía que inducen neurotoxicidad, como citoquinas y ROS. Esta neurotoxicidad está asociada con deterioro motor, sensorial y cognitivo. Puede verse aumentada la producción de <math>\beta</math>A también por el aumento de la actividad de la BACE1, secretasa que, se ha confirmado recientemente, está aumentada en los pacientes VIH+. <sup>(33,35)</sup></li> <li>- <b>Otros virus</b> que pueden estar implicados son: <i>Citomegalovirus</i> (CMV), VHS2, <i>Virus del herpes humano</i> (HHV-6 y HHV-7), <i>Virus de Epstein-Barr</i> (EBV) o el <i>Virus Varicela Zóster</i> (VVZ). <sup>(34, 35, 36, 37)</sup></li> </ul>

Tabla 1. Patógenos que pueden estar relacionados con la EA.

Puede tratarse de patógenos bacterianos o víricos que penetran en el cerebro y causan una infección latente y persistente. Incluso, la infección fúngica se asocia con la inflamación y algunos autores afirman que podría detectarse en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con EA. <sup>(34, 35, 36, 37)</sup>

Esta hipótesis infecciosa ha sido postulada reiteradamente en las últimas tres décadas. Se ha estudiado el papel de diversos virus, bacterias y otros patógenos, como vías causantes de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estas asociaciones entre los patógenos y las enfermedades neurodegenerativas están todavía en una fase temprana de estudio. Aunque no está demostrado que causen la enfermedad, pueden jugar un papel en su desarrollo y estar vinculados con aspectos genéticos y neuropatológicos de la EA. <sup>(34, 35, 37)</sup>

## 7) NUEVAS HIPÓTESIS

Están proponiéndose nuevas hipótesis como la relacionada con la alteración de la actividad de las mitocondrias, la hipótesis de la neuroinflamación, o la hipótesis sobre el papel del colesterol y la insulina en el desarrollo de EA. <sup>(17)</sup>

La teoría inflamatoria es una de las hipótesis propuestas más importantes en el desarrollo de la EA. Explica la activación de vías moleculares y neurodegeneración, como consecuencia de una inflamación progresiva. Actúa un amplio grupo de mediadores como las citoquinas, Tau, prostaglandinas, radicales libres,  $\beta$ A o proteínas del complemento que se han descrito y objetivado en el sitio de las lesiones corticales en la EA. Esto puede conducir a la producción de  $\beta$ A adicional. <sup>(37)</sup>

## 5. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

La enfermedad de Alzheimer no tiene causas específicas conocidas, pero si se pueden distinguir factores de riesgo, relacionados con el desarrollo de la enfermedad, y que aumentan la posibilidad de padecerla; o bien por el contrario, factores protectores. Podemos clasificar los factores de riesgo en aquellos que no se pueden modificar y los modificables. <sup>(1, 38)</sup>

### 1. Entre los **factores de riesgo no modificables** se encuentran: <sup>(1, 38)</sup>

- La edad como el factor de riesgo no genético más importante para el desarrollo de la EA. Podría estar relacionado con factores como los cambios en las células nerviosas, cambios en el sistema inmune o alteraciones vasculares, entre otras. <sup>(1, 38, 39)</sup>
- Sexo femenino. Existen estudios que exploran el papel de los estrógenos como neuroprotectores, inhibiendo la proteólisis de la PPA y disminuyendo la producción de  $\beta$ A. Las hormonas sexuales favorecen el funcionamiento neuronal y protegen de la apoptosis. A medida que las concentraciones de estas hormonas disminuyen con la edad, va aumentando el riesgo de desarrollar EA. <sup>(40)</sup>
- Factores genéticos. Existen factores genéticos de riesgo relacionados con formas genéticas de la EA y con formas esporádicas (tardías). La mayoría de los casos se deben a múltiples factores, tanto genéticos como ambientales. Únicamente entre el 1-6% son debidos a causas monogenéticas.

Pueden producirse mutaciones de los genes de la presenilina: **PSEN-1** (en el cromosoma 14) y **PSEN-2** (cromosoma 1) que forman parte del complejo  $\gamma$ -secretasa. Están implicadas en la actividad catalítica y, por lo tanto, generan una mayor cantidad de péptido  $\beta$ -amiloide.

Sin embargo, el factor genético más importante en la EA es la presencia del gen **ApoE- $\epsilon$ 4** de la Apolipoproteína E. Este gen se encuentra en el cromosoma 19 y su alelo  $\epsilon$ 4 es un factor importante de riesgo.

En los últimos años se ha producido una auténtica revolución en el estudio genético de esta enfermedad. Se han comenzado a investigar otros factores genéticos que pueden guardar relación con la EA. Algunos de ellos son el gen CLU que codifica para la apolipoproteína J (APOJ), el gen PICALM y CR1 u otros relacionados con el procesamiento de la Tau, como la GSK3- $\beta$ , DYRK1A... <sup>(4, 5, 21, 28, 31, 41, 42)</sup>

### 2. En la lista de los **factores de riesgo modificables** están: <sup>(1, 38)</sup>

- Nivel bajo de educación (escolaridad). Se trata de un factor relacionado en debate. Se está intentando correlacionar el nivel educativo con la estructura cerebral, vascularización y, consecuentemente, con la creación de reserva cognitiva. Como resultado de algunos estudios, se ha encontrado una disminución de la reserva funcional en personas con bajo nivel educativo con respecto a los cerebros de personas con nivel educativo elevado, las cuales presentan un aumento de la densidad sináptica. <sup>(4, 42, 43)</sup>
- Factores de riesgo cardiovasculares, como la hipertensión arterial (HTA) o el ictus son cada vez más significativos como factores de riesgo para la EA. Aunque la relación entre la EA y los factores que se van a describir a continuación aún no está clara. <sup>(4, 42)</sup>



Las evidencias sugieren que niveles elevados de colesterol total están asociados con la EA. Esto puede producirse porque actúa sobre la integridad vascular de la BHE y favorece que se extravasen proteínas del tejido cerebral. Esto genera daño celular, disminución de la función sináptica, apoptosis y aumento de  $\beta A$  que causa deterioro cognitivo. <sup>(30, 42)</sup>

- Tabaquismo. El hábito tabáquico es un conocido factor de riesgo cardiovascular, por ello también existe evidencia de acrecentar la probabilidad de padecer EA. Tiene una relación dosis-respuesta de manera que a mayor consumo de tabaco, más riesgo existe de EA.

Algunas teorías apuntan a su relación con el estrés oxidativo y la inflamación, que juegan un papel importante en la EA. Otras justifican esa influencia por la relación con el metabolismo colinérgico.

Algunos autores estudian la posibilidad biológicamente plausible de que el hábito tabáquico proteja frente a la enfermedad. Esta hipótesis se fundamenta en el papel de un componente del tabaco, la nicotina, que estimularía los receptores nicotínicos de acetilcolina, contrarrestando la pérdida de función en la EA. <sup>(1, 30, 31, 42, 43, 44, 45)</sup>

- La diabetes (DM) es una enfermedad metabólica que puede cursar con hiperglucemia, alteraciones vasculares o aumento del estrés oxidativo, factores todos ellos contribuyentes a la aparición de la EA.

La insulina cruza la BHE y a nivel cerebral es degradada por una enzima, enzima degradadora de insulina (IDE), que también degrada el  $\beta A$ . La presencia de altas cantidades de insulina hace que, como el sustrato preferente sea la insulina (tiene mayor afinidad), el  $\beta A$  no se degrada y aumenten las concentraciones cerebrales del mismo. <sup>(30, 31, 42, 46, 47)</sup>

- Un trauma craneal grave constituye un factor de riesgo probable. Podría producirse un daño a nivel de la BHE. Tras un trauma cerebral, los depósitos  $\beta A$  y la proteína Tau ven aumentada su concentración en el cerebro. Se produce también elevación de los niveles de  $\beta A$  en el LCR y aumenta la producción de PPA. <sup>(30,31)</sup>

3. Se han descrito **factores protectores**, que han sido empleados como mecanismos para la prevención de la enfermedad. Terapias como cambios en el estilo de vida, o actuación ante los factores de riesgo cardiovascular resultan prometedoras. <sup>(4)</sup>

Examinando publicaciones de hace más de cinco años se observa que prácticamente no se mencionaba la prevención. La relación entre el estilo de vida y la EA no estaba aún clara. No obstante, se estima que alrededor de un tercio de los casos de EA, están relacionados con factores modificables, como los que han sido descritos. <sup>(5)</sup>

El primer estudio que demuestra que es posible prevenir este deterioro cognitivo mediante intervenciones en el campo del estilo de vida, se denomina "FINGER study". Se trata de un estudio controlado y aleatorizado desarrollado en Finlandia.

Se intervino en el área nutricional, la actividad física, entrenamiento cognitivo y se controlaron los factores de riesgo cardiovascular y metabólico, obteniéndose resultados positivos que sostenían la hipótesis principal. Por todo ello, son importantes las intervenciones que puedan mejorar o mantener la función cognitiva de estos pacientes. <sup>(48, 49)</sup>

- Dieta saludable

El consumo de antioxidantes puede evitar el estrés oxidativo, como el complejo vitamínico B, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados. Se recomienda incorporar

a la dieta pescado debido a los ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

Además, está indicado el consumo regular de frutas y verduras con propiedades antioxidantes y vitaminas (especialmente de hoja verde) con alto contenido en vitamina E. La vitamina E, que también se encuentra en semillas y nueces, en estudios in vitro se ha objetivado que reduce la peroxidación lipídica asociada con  $\beta A$  y la apoptosis. Los polifenoles, en el té verde, arándanos, cúrcuma o uvas, tienen un papel neuroprotector, ayudando a prevenir el déficit cognitivo.

El consumo elevado de alcohol aumenta el riesgo de EA, como sustancia neurotóxica que es. La dieta mediterránea, además de reducir directamente el riesgo cardiovascular, ha demostrado en algunos estudios que puede reducir el riesgo de padecer EA. Tiene efectos cardioprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios. <sup>(30, 31, 40, 42, 43, 50)</sup>

- Actividad física habitual. Hay estudios que sugieren que la actividad física remodela circuitos neuronales, favorece la vascularización y estimula la neurogénesis. Puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral o la utilización de glucosa. Además, estudios con roedores apuntan que puede reducir la formación de  $\beta A$ . <sup>(30, 31, 43)</sup>
- Actividad intelectual. Parece estar asociada con el tamaño del hipocampo que está comprometido en la memoria, y que suele ser el primero en dañarse por la EA. Algunos estudios proponen que la gente que realiza actividades estimulantes cognitivas presentan menor riesgo de padecer EA. <sup>(1, 30, 42)</sup>
- Interacción social. Aunque los datos todavía no son concluyentes, existe cierto grado de evidencia de que una interacción social baja se asocia con mayor riesgo de EA. No se ha descrito la asociación entre el ratio de familiares o amigos con el riesgo de desarrollar la enfermedad. A pesar de ello hay evidencia de que el matrimonio está asociado con un menor riesgo de EA. <sup>(4, 31, 42)</sup>

## 6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

En función de la edad de comienzo podemos distinguir la EA de inicio temprano, cuando se presenta en menores de 65 años (constituye el 1-5% de todos los casos) y la EA de inicio tardío, cuando la edad es de 65 años y superior (abarca a más del 95% de todos los afectados).

Es una enfermedad crónica de larga evolución, y en nuestro país desde el diagnóstico su duración media es de entre 10-15 años. La fase preclínica, antes de que aparezcan los signos de la enfermedad, puede comprender hasta 1 o 2 décadas. <sup>(4, 30, 45)</sup>

### 1. PÉRDIDA DE MEMORIA:

En aproximadamente el 80% de los casos la EA suele comenzar con pérdida de memoria progresiva, fundamentalmente la memoria a corto plazo.

En etapas tempranas se encuentra afectada la memoria de fijación tanto verbal como visual.

Se va deteriorando la capacidad para recordar palabras, imágenes o acontecimientos tras un minuto. En particular la memoria episódica, referente a acontecimientos y experiencias

personales, va afectándose lenta y progresivamente. En ocasiones, cuando esto sucede, los pacientes fabulan en relación a esos acontecimientos no recordados.

Se encuentran conservadas la memoria semántica, que hace referencia al conocimiento de carácter general, y la implícita, que se refiere a habilidades aprendidas. Y se producen olvidos de eventos recientes u ocurridos en los días previos.

Cuando progresa a estados más avanzados, el paciente olvida eventos ocurridos durante los meses anteriores. Se producen alteraciones conductuales como la omisión de citas, reiteración de historias, dificultades para mantener y seguir conversaciones, etc. <sup>(1, 4, 45)</sup>

## **2. DÉFICITS DEL LENGUAJE:**

Pueden aparecer déficits del lenguaje, más notorios cuando existe un trastorno de memoria previo. Se inicia con dificultad para recordar nombres de personas u objetos.

A continuación, se presentan dificultades en la fluidez verbal, comprensión lectora y de escritura. En primer lugar afecta al léxico, sintaxis y posteriormente los pacientes se muestran incapaces de leer. Sin embargo, la firma se mantiene hasta estadios avanzados.

En esta enfermedad puede aparecer asociada un tipo de afasia denominada afasia logopénica. Esta se caracteriza por un lenguaje espontáneo, sin agramatismo, pero con dificultades para la repetición de oraciones, así como en la capacidad de evocación. <sup>(4)</sup>

## **3. TRASTORNOS INTELECTUALES:**

Los trastornos intelectuales pueden interferir en el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), aunque es menos evidente cuando estas tareas pertenecen a la rutina. Son progresivos y suelen verse afectadas las actividades instrumentales (manejar dinero, teléfono...)

Aparece un déficit en el razonamiento abstracto, por ejemplo de cara a interpretar refranes y de cálculo. Los pacientes pueden mostrarse desorientados en tiempo y lugar, y perderse incluso en entornos conocidos.

Los déficits agnósicos o perceptivos pueden ser visuales o táctiles, siendo la primera más frecuente. Se muestran incapaces de reconocer objetos. Puede aparecer agnosia facial, también conocida como prosopagnosia o incapacidad para reconocer lugares. <sup>(1, 4, 45)</sup>

## **4. TRASTORNOS EN LA PERSONALIDAD Y CONDUCTA:**

Conforme avanza la enfermedad aumenta la incidencia de trastornos mentales no cognitivos. El más frecuente de ellos, la depresión (depresión mayor entre el 15-20% de los pacientes), se presenta más frecuentemente en los primeros años de la enfermedad.

Al inicio de la enfermedad y en etapas intermedias las emociones y sentimientos hacia los seres queridos permanecen conservados.

En estadios avanzados otras manifestaciones que pueden aparecer son disforia, ansiedad, irritabilidad, apatía, abulia y retraimiento. Pueden volverse pasivos e incluso aparecer pérdida de iniciativa y de interés en los pasatiempos. Aparecen trastornos del sueño, bulimia, o comportamientos sexuales inapropiados, pérdida de inhibiciones y del sentido de comportamiento adecuado, vagabundeo, incontinencia o agitación.

Entre los síntomas neuropsiquiátricos secundarios a la EA nombrados anteriormente se puede encontrar el dolor a menudo sin diagnosticar, ni tratar. <sup>(12, 19, 51, 52)</sup>

En estos estadios avanzados pueden aparecer síntomas psicóticos, entre ellos los delirios (40%), de ellos el más frecuente es el de persecución, y las alucinaciones (25%), más comunes las visuales. Pueden aparecer reacciones catastróficas como descarga emocional, enfados, agresividad verbal y física.

Estos síntomas neuropsiquiátricos deben ser tenidos en cuenta ya que la gran mayoría de pacientes con EA los padecen. Varios estudios defienden la interpretación de dichos síntomas, como predictores de demencia. <sup>(1, 4, 14, 45)</sup>

## 5. FUNCIONES MOTORAS:

En relación a las funciones motoras, la coordinación y los reflejos son normales. La apraxia, o capacidad de realizar tareas o movimientos que se solicitan a la persona, es común en esta enfermedad. Concretamente, la apraxia constructiva (dificultad para realizar dibujos) es la más temprana.

Otros déficits que pueden desarrollarse son los práxicos y constructivos, que suelen aparecer en etapas medias o avanzadas. Pueden presentarse trastornos de la marcha y temblores en estadios avanzados.

En etapas finales suelen existir alteraciones extrapiramidales (hipertonía, bradicinesia e hipomimia), mioclonías y estado vegetativo terminal. <sup>(4)</sup>

## 7. ETAPAS

Existen diversos tipos de formas no excluyentes de clasificar las fases o etapas de la enfermedad. Atendiendo a los tres estadios principales podemos distinguir según la Alzheimer's Disease International (ADI), la Federación Internacional de Asociaciones de Alzheimer y en relación oficial con la OMS, entre: <sup>(1, 5, 53)</sup>

- **Alzheimer leve** (etapa temprana).

Lo más significativo de esta etapa son los trastornos de memoria. Se olvidan de acontecimientos recientes pero recuerdan el pasado lejano. Como se ha detallado con anterioridad destaca la dificultad para encontrar ciertas palabras o pérdida de objetos. La persona es todavía independiente, pero comienza a percibirse que existen ciertas alteraciones, problemas de concentración, etc.

- **Alzheimer moderado** (etapa media).

Puede durar varios años. Se evidencian en esta etapa dificultades en el desarrollo de actividades de la vida diaria, alteraciones del comportamiento o desorientación. De forma lenta, pero progresiva se va perdiendo la autonomía y van requiriendo cada vez más ayuda para las ABVD. Los pacientes en este punto pueden ir dejando de conocer a los miembros de su familia, perderse en lugares conocidos y no recordar actividades sencillas como el aseo.

- **Alzheimer grave (etapa final).**

Se comienza a perder la capacidad de responder al entorno y la comunicación en este punto se encuentra entorpecida. La memoria y capacidades intelectuales y funcionales se pierden y pueden suceder cambios en la personalidad. Existe alto grado de dependencia para las ABVD. Los pacientes en estas fases finales pueden dejar de hablar y mantenerse inmóviles. Puede producirse una pérdida de peso, disminución de la defensa inmune o infecciones graves que pueden conducir a la muerte. <sup>(4, 45, 53)</sup>

## 8. DIAGNÓSTICO

Millones de personas alrededor del mundo carecen de diagnóstico. En países de ingresos bajos y medios únicamente un 10% de los enfermos de Alzheimer están diagnosticados. En los países desarrollados el porcentaje asciende a aproximadamente al 50%. De ahí la importancia de apoyar el diagnóstico, tratamiento y acceso a la atención médica en todos los países. Sin embargo, el diagnóstico precoz es controvertido, ya que no se dispone en la actualidad de un tratamiento curativo de la enfermedad. <sup>(9)</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico y se fundamenta en la historia médica (información relativa a la salud o problemas médicos de la persona) y el examen neurológico del paciente (pruebas que exploren la memoria, atención, lenguaje, etc). Pero, el único modo de confirmar un diagnóstico de EA, pasa por realizar una autopsia del cerebro tras el fallecimiento de la persona. <sup>(1, 4, 54, 55)</sup>

Las lesiones que se producen en la EA (PS y ONF) se utilizan para el diagnóstico siguiendo unas pautas acordadas. Se trata de lesiones que pueden estar presentes en cerebros de personas sanas, en menor medida que en pacientes con EA. Existe un estadiaje (Braak y Braak) para medir la densidad de ONF y otro (la CERAD) para estimar la densidad de las PS. <sup>(4, 21, 54)</sup>

Este proceso de diagnóstico suele partir de una sospecha de deterioro cognitivo por parte del paciente, familiares o del equipo de atención primaria (AP). <sup>(55)</sup>

Dentro de los test más utilizados para valorar alteraciones neurológicas y detectar deterioro cognitivo está el Mini-Mental State Examination (MMSE). Se establece como el “*gold estándar*” y consta de 30 puntos. A menor puntuación, mayor es el deterioro cognitivo. El punto de corte, establecido a partir del cual la función cognitiva comienza a ser anormal está en 24 puntos. Sin embargo, a los resultados de este test ha de sumarse el contexto individual de cada paciente, personalidad, comportamiento, etc. <sup>(4, 55, 56, 57)</sup>

Las recomendaciones señalan este test como instrumento de detección en la identificación del deterioro cognitivo en personas de edad avanzada en el contexto de AP. Una puntuación anormal es indicativo de que se requieren más evaluaciones para diagnosticar una posible demencia. <sup>(55, 57)</sup>

El test del reloj, es una herramienta de screening fácil de administrar y rápida. Se le pide a la persona que dibuje un reloj con las horas y las manecillas incluidas en él. A continuación se le pide que dibuje una hora determinada (“test del reloj a la orden”) o que copie una ya establecida (“test del reloj a la copia”) (*Fig. 7*). El resultado será correcto si los números están en orden, la esfera correctamente dibujada y las manecillas en la posición adecuada. <sup>(57)</sup>

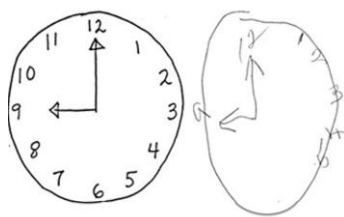


Figura 7. Test del reloj. Fuente: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/tercera-edad/demencias/test-reloj.html>

Inicialmente se utilizaba como indicador de apraxia de construcción. Ahora se conoce que evalúa funciones como la orientación, atención, conocimiento numérico, memoria visual y organización visoespacial, entre otras. Se trata de un método útil que incluso permite discriminar entre distintos tipos de demencias.<sup>(57)</sup>

La versión adaptada y validada en España del MMSE, versión de Lobo o MEC, son pruebas de cribado que se demuestran útiles en la detección de estas enfermedades en el ámbito de AP. También se emplean otros cuestionarios como el test de Pfeiffer o el test del reloj, ya mencionado, útiles en el cribado de demencia.<sup>(55)</sup>

Existen varios criterios diagnósticos, como los de la *Sociedad Española de Neurología* (SEN), los propuestos por la OMS y recogidos en la *Clasificación Internacional de las Enfermedades 10ª edición* (CIE-10), los de la *Asociación Americana de Psiquiatría*, recogidos en el *Manual Diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales*, DSM III-R, IV y V o los del grupo de trabajo NINCDS-ADRDA (*“National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association”*).<sup>(55, 58)</sup>

Y, si bien existe cierto consenso entre estas clasificaciones, la clave en el diagnóstico de EA ha sido el criterio planteado por la NINCDS-ADRDA, propuesto en 1984. Estos criterios, actualizados en el año 2011, y que pasaron a denominarse criterios NIA-AA, incluyen el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) que aunque cursa con alteraciones cognitivas, se mantiene la independencia funcional y autonomía para las ABVD.<sup>(4, 55, 58)</sup>

Constituye el criterio más sensible (sensibilidad media del 81%), mientras que los criterios del DSM-III y IV son más específicos. Se trata del mejor estándar de referencia de consenso clínico anterior a la muerte del paciente y diferencia entre el diagnóstico de EA “posible”, “probable” y “definido”.<sup>(4, 55, 56)</sup>

- **EA Posible:** Demencia insidiosa en el comienzo y progresión. Sin otras enfermedades que justifiquen el cuadro.
- **EA Probable:** Cuando está establecida mediante un examen clínico y mediante test neuropsicológicos (ej. MMSE). Está presente un deterioro progresivo de memoria o funciones cognitivas, o bien existen déficits en 2 o más áreas del conocimiento sin otra patología que explique el cuadro.
- **EA Definida:** Están presentes los criterios anteriores y existe evidencia patológica de EA en la autopsia cerebral.<sup>(4)</sup>

Los cuadros clínicos que generan más confusiones con la EA son enfermedad de Parkinson, DCL y las demencias frontotemporales. El diagnóstico diferencial en estos casos suele ser complejo, y es tarea del especialista.<sup>(4, 30, 55, 56)</sup>

Además estos criterios, en continua revisión, recomiendan realizar pruebas (análisis del LCR, neuroimagen o bioquímicas) para descartar otras patologías que simularen la EA. Estas pruebas complementarias están todavía en contexto de investigación clínica o ensayo.<sup>(4, 30, 56)</sup>

Pueden emplearse **marcadores biológicos** o **marcadores de neuroimagen**. Aunque se carece aún de un marcador histológico definitivo para la EA. <sup>(4, 56)</sup>

Los biomarcadores son “*indicadores mensurables de una condición biológica*”, y aunque se están estudiando diversas moléculas, como el colesterol o proteínas relacionadas con la inflamación (ej. Proteína C Reactiva), aún no existen unos niveles estandarizados en los laboratorios que permitan distinguir entre lo normal y lo patológico.

No obstante, aunque existen avances en pruebas que son capaces de detectar biomarcadores específicos de la EA, se necesitan más estudios y su utilidad clínica aún no está establecida. <sup>(1, 5, 30, 55, 58)</sup>

En los primeros años de la enfermedad pueden encontrarse **marcadores de acumulación de amiloide** en el cerebro. Mediante el análisis del LCR (punción lumbar) podemos obtener dichos marcadores, aunque no se realizan rutinariamente. Según la “Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias del Sistema Nacional de Salud (SNS)” únicamente está justificado en los casos en los que exista historia familiar de demencia, con patrón de herencia autosómica dominante. Podemos hallar niveles elevados de Tau total y fosforilada en el LCR. Incluso, en estadios tempranos de la enfermedad, puede observarse un descenso de  $\beta$ A que posteriormente, a medida que progresa la EA, va incrementándose. Se emplea además la tomografía por emisión de positrones (PET). <sup>(4, 21, 30, 55, 58, 59)</sup>

En etapas posteriores se podrían encontrar **biomarcadores de disfunción sináptica** sugestivos de daño funcional. Son la reducción de la captación de fluorodeoxiglucosa en la zona temporoparietal, que se obtiene mediante el PET, así como las disfunciones en la misma región observadas en la Resonancia Magnética (RM) funcional, que examina la actividad neuronal. <sup>(30, 58, 59)</sup>

En algunos PET pueden observarse pérdida de masa cerebral, depósitos amiloides o cambios inflamatorios cerebrales. Sin embargo, no todos los que tienen amiloide en el cerebro desarrollan demencia. <sup>(5, 21)</sup>

Por último, los **marcadores de pérdida neuronal** sugieren daño estructural. La atrofia cerebral en el lóbulo temporal medial y corteza paralímbica y temporoparietal, puede observarse gracias a la RM estructural. <sup>(58)</sup>

## 9. TRATAMIENTO

El beneficio de un diagnóstico precoz aporta la posibilidad de contar con un paciente y familia preparados y empoderados, y con unos sistemas de apoyo adecuados a esta nueva situación. Además, pueden ser subsidiarios de los beneficios de medicamentos disponibles, terapias no farmacológicas e intervenciones psicosociales que mejoren su calidad de vida. Un diagnóstico precoz puede permitirle al paciente anticiparse a un estado en peores condiciones, para poder tomar disposiciones previas al avance de la enfermedad. <sup>(1, 57)</sup>

Se trata de un gran desafío ya que no se dispone actualmente de un tratamiento efectivo. Igualmente, hay esperanza de que en los estadios predemencia la modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo ambientales, retrase el desarrollo de la enfermedad. <sup>(4, 9)</sup>

En los últimos 20 años han sido testadas 100 drogas, de las cuales únicamente 4 han sido autorizadas para su uso. No se trata de un tratamiento curativo sino para el manejo de los síntomas, mejora de la función cognitiva o enlentecimiento de su deterioro y mantenimiento de la independencia del paciente. <sup>(5)</sup>

## Estrategias farmacológicas

Actualmente hay 2 tipos de fármacos para el tratamiento de los síntomas. <sup>(5)</sup>

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): Como el donezepilo, rivastigmina, galantamina y tacrina. Impiden la degradación metabólica de la acetilcolina por parte de la acetilcolinesterasa. Incrementan la neurotransmisión colinérgica cerebral. Estos fármacos mejoran la cognición y comportamiento. Están indicados en pacientes con afectación leve-moderada, y no se han descrito diferencias significativas entre la eficacia de los mismos en estudios comparativos, por ejemplo entre el donezepilo y la rivastigmina. La tacrina, debido a su toxicidad y graves efectos secundarios, no se encuentra en uso. <sup>(4, 5, 13, 55)</sup>

- Antagonistas de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)

La activación de los receptores NMDA por su neurotransmisor, el glutamato, influye en la neurotransmisión excitatoria y plasticidad sináptica. Por lo que al introducir un antagonista no competitivo, como la memantina, se disminuye esta excitación. Esto produce una mejoría cognitiva y del comportamiento en pacientes con EA moderada-intensa. <sup>(4,5, 55)</sup>

Los IACE y memantina se pueden asociar; pero no hay evidencia firme para su uso combinado. Se han empleado otros medicamentos como estrógenos, AINES, esteroides, vitamina E y antioxidantes. Sin embargo, no han demostrado ser eficaces en la terapia de EA. <sup>(4)</sup>

A partir de la teoría de la cascada amiloide se han sugerido terapias encaminadas a la disminución en la producción de  $\beta A_{42}$  y la disminución de la fosforilación de la proteína Tau. <sup>(17)</sup>

Están en fases de ensayo terapias farmacológicas o vacunas que se centran en disminuir el depósito  $\beta A$ , actuando sobre las secretasas, los depósitos fibrilares de  $\beta A$ , o facilitando su degradación (inmunoterapia activa o anticuerpos). Otros tienen su efecto sobre el acúmulo de proteína Tau. No se han obtenido resultados concluyentes. <sup>(4)</sup>

Se emplean neurolépticos y antidepresivos para los trastornos conductuales en los pacientes con esta enfermedad. Han demostrado ser eficaces a corto plazo, pero la utilidad a largo plazo (>3-6 meses) resulta cuestionable. <sup>(4)</sup>

## Estrategias no farmacológicas

Son terapias orientadas a la mejora del rendimiento cognitivo, así como a reducir las alteraciones conductuales y favorecer la independencia para las ABVD. Aunque no logren detener el curso de la enfermedad, ni se ha demostrado que retarden la progresión de los síntomas, tienen un efecto beneficioso sobre la calidad de vida de estos pacientes y de su familia y conllevan mejoras físicas y psicológicas. <sup>(4, 55, 60, 61)</sup>

Se recomienda la estimulación cognitiva y afectiva de la persona con EA. Estas estrategias se destinan a pacientes con EA leve-moderada, ya que en fases avanzadas los resultados son escasos. Para ello existen varios grupos de técnicas e intervenciones que se describen en la literatura y que se pueden agrupar según el área abordada. <sup>(55, 60, 61, 62)</sup>



Pueden centrarse en:

### 1) Áreas del desempeño ocupacional.

a) Favorecer la **actividad física y las actividades recreativas**, que reducen la aparición de episodios de agitación. El ejercicio físico tiene un efecto positivo en la salud física y psíquica. Además promueve un mejor estado de ánimo y de la calidad de vida, así como el mantenimiento de la independencia funcional y autocuidado. Por ejemplo mediante actividades como la higiene bucodental, vestido, aseo personal, cocina, etc. La gerontogimnasia fomenta la movilización activa, la relajación, y trata de mantener la flexibilidad articular y la fuerza. Suele ser grupal y requiere de una valoración continua. <sup>(45, 55, 60)</sup>

b) La **estimulación sensorial**: Actividades en las que se ejercitan además de habilidades cognitivas, los sentidos. Pueden producir mejorías en el comportamiento, aumento de la relajación y cambios conductuales positivos. Los masajes manuales o el contacto terapéutico pueden generar relajación y reducir síntomas conductuales o agitación. La musicoterapia, arteterapia y psicomotricidad podrían emplearse para la mejora de la apatía.

La musicoterapia consiste en el empleo de la música como una herramienta terapéutica con el objetivo de mejorar la afectividad, la conducta, la comunicación, afectividad, socialización y habilidades cognitivas y perceptivas. Las canciones que se escuchan a lo largo de la vida guardan un importante significado personal y esto puede favorecer la expresión de pensamientos y emociones. <sup>(45, 61)</sup>

La arteterapia utiliza la creación artística como medio para facilitar la expresión y la resolución de conflictos emocionales o psicológicos. Podrían ser unos ejemplos un taller de costura, teatro o la danzaterapia. <sup>(45)</sup>

Hay pocos estudios de estas nuevas terapias, ya que se trata de un nuevo abordaje que todavía está en fase experimental. Lo que hasta ahora se conoce es que contribuye a mejorar las interacciones sociales, y la expresión de sentimientos y emociones

c) La **estimulación cognitiva** se emplea para mejorar la función cognitiva o disminuir su deterioro. Consiste en ejercitar funciones cognitivas como la memoria o la atención. Para ello pueden realizar ejercicios de completar frases, adivinanzas, describir objetos, reconocer personas, asociar parejas... Puede ser individualmente o en grupo, pero debe realizarse una valoración diaria, un seguimiento periódico y un registro del desempeño y participación de cada persona. <sup>(4, 5, 45, 55, 60)</sup>

Se incluyen en este punto las técnicas de reforzamiento de las conductas de relajación y control de estímulos. Por ejemplo, técnicas de refuerzo positivo como estimular lo que hace bien y no regañarle ni discutir cuando lo haga mal, y técnicas de orientación a la realidad, corrigiendo aquellos datos incorrectos que tiene el paciente sobre lugares o personas. <sup>(55)</sup>

Además, actividades mentales intensas, como jugar al ajedrez o realizar crucigramas difíciles, lentifican el comienzo del deterioro cognitivo por EA. <sup>(5, 55, 60)</sup>

Se propone que las terapias de intervención cognitiva (TIC) podrían estar relacionadas con cambios neurobiológicos en las cortezas de asociación, y en especial la región del lóbulo frontal, de tan manera que al estimular funciones cerebrales como la atención, memoria, razonamiento abstracto, las TIC contribuyen a mejorar síntomas asociados. Incrementan la autoconfianza y motivación de estas personas y contribuyen a reducir los síntomas conductuales y psicológicos. Además las TIC reducen las posibilidades de institucionalización <sup>(62)</sup>

d) La **terapia de reminiscencia** no solo mejora la memoria, sino también la creatividad, autoestima, los síntomas depresivos y aumenta satisfacción personal. Consiste en animar al paciente a que evoque sucesos del pasado y fomentar así el hecho de recordar o relacionar acontecimientos. <sup>(4, 5, 55, 60, 61)</sup>

e) **Terapia de orientación a la realidad**, que pretende disminuir la desorientación y confusión en estas personas. Les brinda mayor sensación de control y autoestima de sí mismos. <sup>(4, 5, 55, 60, 61)</sup>

## 2) Entorno físico.

Se llevan a cabo modificaciones del entorno como la reducción de la estimulación innecesaria, mantenimiento de la seguridad, prevención de caídas, etiquetado de los objetos cotidianos o mantener las puertas abiertas. Deben de ser simples y adaptadas a cada paciente. Los programas de estimulación ambiental multisensorial pueden reducir las conductas disruptivas y favorecer un estado de ánimo positivo. <sup>(55, 60, 61)</sup>

## 3) Entorno social.

Se promueven la calidad de las relaciones sociales y que estas sean frecuentes. Además, se realizan actividades que integren a los cuidadores o familiares de los pacientes. Se les forma y entrena, dotándoles de habilidades técnicas, para la resolución de problemas o necesidad de derivación. <sup>(55, 60, 61)</sup>

Existen estudios que demuestran estos efectos beneficiosos tras la aplicación de las terapias no farmacológicas, centradas en la capacidad de independencia para las ABVD, funcionamiento cognitivo y emocional, y las dirigidas a los cuidadores de los pacientes. Sin embargo, todos estos hallazgos no pueden ser generalizados, ya que existen pocos estudios de calidad metodológica para valorar la eficacia de las anteriores intervenciones. <sup>(5, 55, 60)</sup>

# 10. RECURSOS

La demencia es la enfermedad crónica que produce mayor disminución de la autonomía personal, por encima de la enfermedad de Parkinson o el ictus. Se trata de una enfermedad socio-sanitaria, ya que no solo está incluido el enfermo sino también su entorno, su familia, las instituciones sanitarias y sociales. La discapacidad y la consiguiente dependencia, son elementos fundamentales para la elaboración de estrategias de atención integral a la persona con demencia.” <sup>(63)</sup>

a) El **cuidado informal** se define como aquel que asumen familiares, amigos o vecinos de la persona que sufre la enfermedad. Fundamentalmente es prestado por familiares cercanos, en más del 80% de los casos, y mayoritariamente por mujeres. Se caracteriza por la existencia de afectividad entre los implicados y por ser un cuidado continuo, y no de forma ocasional. <sup>(63, 64, 65)</sup>

Esta situación puede generar estrés crónico, dolor, algias musculares, alteraciones de la salud mental, ansiedad y subsecuentemente consecuencias en la salud del cuidador que pueden acarrear una situación conocida como “sobrecarga del cuidador”. Se conoce con este término a los resultados negativos que derivan de una atención continuada a una persona en situación de dependencia y que afectan a la calidad de vida del cuidador y de su familia. <sup>(9, 64)</sup>

Por esta gran implicación en el cuidado, es importante mejorar la asistencia destinada a los cuidadores. <sup>(63)</sup>

Este motivo, la sobrecarga del cuidador, se constituye como una de las principales causas de **institucionalización**, cuando la situación es inabordable por la familia. Siendo más concluyentes para la institucionalización del enfermo aspectos relacionados con el cuidador, que con el propio enfermo. <sup>(9, 66)</sup>

Conlleva **gastos** indirectos que derivan del cuidado informal, así como los directos que se presentan en mayor medida al final de la enfermedad o cuando se produce la institucionalización. En nuestro país, son los familiares los que se hacen cargo de la mayoría de dichos gastos. <sup>(63)</sup>

El gasto es mayor a medida que avanza la enfermedad. Aunque las cantidades estimadas son variables. Pueden situarse entre los 18.000€ anuales (estadio leve) y hasta los 52.000€ anuales (estadio avanzado). El coste puede verse reducido gracias al diagnóstico precoz, tratamiento en las fases leves o utilización de terapias no farmacológicas. <sup>(63)</sup>

b) Las necesidades requieren de una red de **recursos sociales y sanitarios** de las diversas administraciones (Consejerías de Sanidad de los distintos gobiernos autonómicos) con profesionales formados capaces de garantizar un *continuum asistencial* y establecer un abordaje integral, multidisciplinar y coordinado.

Los recursos sanitarios y sociales pueden incluir: <sup>(63)</sup>

- **Servicio para la valoración de la discapacidad** con unos criterios unificados en nuestro país y un **servicio para la valoración de la situación de la dependencia**, como un “estado de carácter permanente en que se encuentran las personas que, por razones de edad, enfermedad o discapacidad, y ligadas a la pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, precisan de la atención de otra persona para realizar las ABVD; o en el caso de personas con discapacidad intelectual o enfermedad mental, precisan de otros apoyos para su autonomía personal”. <sup>(63)</sup>
- **Servicio de rehabilitación y estimulación cognitiva** que lleva a cabo intervenciones para reducir, mantener o mejorar funciones o habilidades, para mejorar la calidad de vida y participación en la comunidad.
- **Servicio de teleasistencia**. Se instala en el domicilio de la persona “un dispositivo electrónico conectado a una central” que aporta seguridad a las personas que lo poseen y da respuesta ante una situación de emergencia que pueda ocurrir.
- **Prestaciones económicas**, para colaborar con los gastos derivados del cuidado de la persona dependiente.
- **Centros de día** para personas con enfermedades neurodegenerativas, que ofrecen atención de necesidades básicas, de rehabilitación, terapéutica o sociocultural a estas personas durante el día.
- **Servicio de atención residencial sociosanitaria para personas con enfermedades neurodegenerativas**: Establecimientos residenciales que prestan atención a necesidades básicas, rehabilitación...
- **Intervenciones para apoyar la autonomía y vida independiente**: Mediante ayudas para el desplazamiento y movilidad (ej. Transporte a recursos de atención especializada) o ayudas para favorecer la estancia en sus hogares (ej. adaptación de la vivienda)
- **Ayudas para la adquisición o reparación de ayudas técnicas**: prótesis, órtesis, productos ópticos...
- **Servicios de piso supervisado o tutelado**. Disponen de atención 24h o supervisión necesaria. Promueve además la integración y participación en la sociedad. <sup>(63)</sup>

- **Apoyo a cuidadores y familiares.** Pueden ser ayudados con técnicas de información, intervención psicológica, soporte y terapia de grupo. Los centros de día, ingresos de descarga (ej. periodo vacacional) y ayudas sociales ayudan a los cuidadores, que desempeñan un trabajo extenuante. <sup>(4, 5, 63, 67)</sup>

En España está el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (Salamanca) que depende del IMSERSO. Es un centro sociosanitario especializado en investigación, conocimiento y formación sobre la EA y otras demencias.

La actual “Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del SNS” contiene 8 líneas estratégicas y 11 objetivos generales que se aprobaron por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en el año 2016. Las líneas estratégicas son las siguientes:

1. **Prevención y detección precoz.** Prevención de los factores asociados a la EA e impulsar la detección precoz.
2. **Atención sanitaria y social a las enfermedades neurodegenerativas.** Atención integral a pacientes y familiares, apoyo social y de rehabilitación, atención especial a las personas con EA en fase avanzada o al final de su vida.
3. **Atención a las personas cuidadoras.** Apoyo a los cuidadores, favorecer su capacitación y abordar el desgaste físico, psicológico y emocional.
4. **Coordinación sanitaria y social.** Cooperación intra e inter departamental, entre niveles y servicios sanitarios y sociales.
5. **Autonomía del paciente.** Fomentar que se apliquen los principios y derechos de los pacientes, de acuerdo con la “Ley de Autonomía del Paciente” y de la legislación vigente en las distintas C.C.A.A.
6. **Participación ciudadana.** Impulsar la participación de agentes e instituciones sociales en la atención y cuidado de las personas con enfermedades neurodegenerativas.
7. **Formación continuada.** Fomentar la formación de profesionales del sistema sanitario y social para atender adecuadamente las necesidades de estas personas. Estos programas de formación a profesionales favorecen la reducción en el uso de sujeciones físicas y neurolépticos. <sup>(61, 63)</sup>
8. **Investigación.** Fomentar la investigación. En este ámbito está la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN). Esta tiene el denominado “Proyecto Vallecas” que busca un algoritmo probabilístico para determinar el riesgo de padecer EA y es llevado a cabo en la unidad de Investigación del Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía.

De la misma manera, el “Barcelonaβeta Brain Research Center” es el centro de investigación de la “Fundación Pasqual Maragall. Se centra en líneas de investigación enfocadas a la prevención de la enfermedad y la disfunción cognitiva asociada. <sup>(63)</sup>

c) Las **Asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer**, que complementan el tratamiento de estos pacientes. Ofrecen información a las familias, charlas, talleres destinados a los pacientes y cuidadores y apoyo psicológico. <sup>(62)</sup>

La Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer de Cantabria (AFA Cantabria) pertenece a la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Alzheimer (CEAFA) y dispone de servicios para mejorar la calidad de vida de las personas con EA y sus familias. <sup>(68)</sup>

El servicio de información y orientación sociofamiliar es el primer contacto que tienen los enfermos y sus familias con dicha asociación. Se ofrece información de los servicios que se

prestan y se resuelven dudas que puedan tener con relación a la enfermedad. Ofrecen talleres destinados a los cuidadores. <sup>(63, 68)</sup>

Existen dos centros de día psicogerítricos específicos en Santander concertados con el ICASS para estas personas donde se llevan a cabo terapias no farmacológicas, promoción de la autonomía para las ABVD y contacto social. Igualmente, estos servicios se han puesto a disposición en Torrelavega. <sup>(63, 68)</sup>

Cuentan con un servicio de orientación psicológica, que puede requerirse de forma puntual o continuada. Los psicólogos ofrecen información, técnicas de afrontamiento y formación para el manejo de este tipo de pacientes (manejo de síntomas o manejo conductual). Dispone además, de un servicio de apoyo social para los pacientes y familiares, e informan de recursos sociosanitarios, y grupos de ayuda mutua donde se intercambian experiencias y emociones. <sup>(61, 63, 68)</sup>

Esta misma asociación imparte talleres de memoria destinados a personas que refieren haber sufrido pérdidas de memoria, pero sin deterioro cognitivo. Para aquellos que se encuentran en estadio temprano de EA, hay talleres de estimulación cognitiva donde se trabaja el cálculo, la lectura y escritura, la concentración, atención, razonamiento lógico, etc. <sup>(68)</sup>

Colabora con la Unidad de Deterioro Cognitivo del HUMV mediante la cesión de espacio o realización de charlas informativas y en la difusión del “servicio de banco de cerebros” que hay en dicho hospital. Esta unidad puede derivar a personas con deterioro cognitivo o EA para adquirir información sobre los servicios o apoyo psicológico y social. <sup>(68)</sup>

Se llevan a cabo actividades de difusión, como publicaciones o conferencias, y sensibilización a la sociedad. <sup>(68)</sup>

## 11. CUIDADOS DE ENFERMERÍA

La actuación del profesional de enfermería se enmarca en diversos niveles asistenciales de los servicios de salud.

A nivel de la Comunidad Autónoma de Cantabria, el Servicio Cántabro de Salud (SCS), comprende fundamentalmente dos niveles: la atención primaria (AP), el primer nivel de atención sanitaria caracterizado por la continuidad asistencial, y la atención especializada, el segundo nivel, donde la atención es específica y especializada. <sup>(55)</sup>

La AP tiene un importante papel en la detección precoz de esta enfermedad ya que, como se ha descrito con anterioridad, está infradiagnosticada. Sin embargo, el diagnóstico temprano permite un mejor afrontamiento de las situaciones y problemas futuros. Los equipos de AP son fundamentales a lo largo de toda la enfermedad. <sup>(55, 63)</sup>

Se consideran signos de sospecha las quejas de memoria, alteraciones conductuales, desorientación temporal o espacial, cambios persistentes de humor o personalidad, mayor dificultad para las ABVD, etc. Se emplean para evaluar la función cognitiva el MMSE y el MEC. En las demencias no se dispone de biomarcadores o pruebas de neuroimagen suficientemente específicas y sensibles.

Cuando en AP se sospecha de una enfermedad neurodegenerativa con deterioro cognitivo, puede derivarse al nivel de atención especializada para la confirmación del diagnóstico, cuando existe dificultad para diagnosticar un deterioro cognitivo o cuando se presentan complicaciones. No obstante, el posterior seguimiento de la persona con EA corresponde al nivel de AP.

Dentro de las funciones de los profesionales de enfermería encontramos:

- Actuar sobre los **factores de riesgo** de la enfermedad, **prevención** de riesgos y realizar una evaluación neurológica básica.
- Evaluar las **funciones cognitivas, conductuales y funcionales**. Así como las respuestas al tratamiento o efectos adversos que pueden ocasionar.
- En caso de que se hayan producido **cambios inesperados**, notificar y actuar en función de la situación.
- Si el proceso es estable o el empeoramiento es el esperado (“progresión natural de la demencia”), hacer un **control periódico de seguimiento**.
- En las personas que ya padecen la EA **detectar los cambios** o las posibles **complicaciones**.
- Detectar la posible existencia de **maltrato** hacia la persona enferma. En caso de que se presente, tenemos obligación ética y legal de proteger a la víctima y para ello, debe notificarse la situación y activar los recursos judiciales.
- Evaluar también las necesidades y estado de salud físico, psicológico y mental de la **persona cuidadora**. Es importante tener en cuenta el grado de conocimientos, formación y apoyo que tienen y sugerirles la indicación de acceder a los recursos y servicios ofertados (hospitales de día, programas de atención domiciliaria...)
- Es fundamental que exista una **coordinación y comunicación** efectiva entre los diferentes **niveles asistenciales** públicos y con las asociaciones de pacientes. Garantizar la continuidad “transversal y longitudinal” de la atención al paciente. Para conseguir esto, resulta útil la existencia de un registro común y centralizado de los datos de todos los profesionales que participan en el proceso. <sup>(55, 63)</sup>
- Formar parte del equipo de **cuidados paliativos** donde se realizan acciones, que aunque no son curativas, garantizan la mejor calidad de vida posible y alivian el sufrimiento físico y psicológico. <sup>(55)</sup>

Un plan de cuidados se trata de un instrumento estandarizado para el desarrollo de las actividades de enfermería y está basado en la máxima evidencia científica posible. De esta manera, se facilita la planificación de los cuidados de salud y su continuidad, empleando para ello un lenguaje uniforme.

A continuación se describe brevemente un plan de cuidados enfocado a un paciente con enfermedad de Alzheimer. Para ello se utiliza la taxonomía NNN. Esta taxonomía incluye los NANDA (“North American Nursing Diagnosis Association”), los NOC (“Nursing Outcomes Classification”) y los NIC (“Nursing Interventions Classification”).

Se exponen los diagnósticos de enfermería (NANDA) más reseñables, así como objetivos que pueden plantearse (NOC) e intervenciones para su consecución (NIC):

**NANDA [00126] Conocimientos deficientes.** Puede estar relacionado con que la persona tenga información insuficiente, o bien, información errónea proporcionada por otros. Algunas de las características definitorias son el conocimiento insuficiente o la conducta inapropiada (ej. Conducta hostil o agitación). Puede emplearse este diagnóstico cuando existe una “carencia o deficiencia de información cognitiva relacionada con un tema específico”.

- En este caso nuestro objetivo serán los **NOC [1803] Conocimiento: Proceso de la enfermedad** y **NOC [1813] Conocimiento: Régimen terapéutico**, que se centrarán respectivamente en el grado de conocimiento transferido sobre la enfermedad, su curso las posibles complicaciones; y la información relacionada con el régimen terapéutico.

- Para lograr estos objetivos disponemos de las siguientes intervenciones. El **NIC [5602] Enseñanza: Proceso de enfermedad**, consiste en informar al paciente de la enfermedad que padece. Y el **NIC [5616] Enseñanza: Medicamentos prescritos**, en el que además de observar los efectos de la misma, adiestramos al paciente en la toma de medicamentos.

**NANDA [00069] Afrontamiento ineficaz.** Está relacionado con una confianza inadecuada en la habilidad para manejar las situaciones, una crisis situacional o incertidumbre. Y puede estar manifestado por la dificultad para organizar la información o la incapacidad para manejar dicha situación. Se emplea este diagnóstico cuando existe una incapacidad para manifestar una apreciación válida de los agentes estresantes, o para usar los recursos disponibles.

- Como objetivo se puede plantear el **NOC [1302] Afrontamiento de problemas**, que se centra en las acciones de la propia persona para controlar estos factores estresantes. El **NOC [1300] Aceptación: estado de salud**, pretende que el paciente reconozca y asimile su estado de salud. Y, como tercer objetivo posible se encuentra el **NOC [1305] Modificación psicosocial: cambio de vida**, para mejorar la adaptación de la persona a un cambio en su vida.
- Entre las intervenciones disponibles para alcanzar dichos objetivos puede encontrarse el **NIC [5250] Apoyo en la toma de decisiones**, que consiste en proporcionar información y ayudar a la persona a que tome una decisión sobre sus circunstancias de salud. El **NIC [5230] Mejorar el afrontamiento**, hace hincapié en favorecer el manejo de aquellas situaciones que el paciente vive como estresantes y que interfieren en su vida. Por último, otra intervención útil en esta situación es el **NIC [5270] Apoyo emocional** que se fundamenta en aportar seguridad, confianza y aceptación al paciente.

Otro diagnóstico disponible es **NANDA [00097] Déficit de actividades recreativas**. Relacionado con una actividad recreativa insuficiente, y uno de las características definitorias es la presencia de aburrimiento. Puede emplearse este diagnóstico cuando disminuye el interés o participación en actividades de ocio.

- En este caso se emplearía el **NOC [1604] Participación en actividades de ocio**, que busca promover el bienestar del paciente.
- Para lograrlo el **NIC [5360] Terapia de entretenimiento** incluye actividades para impulsar las habilidades sociales y la capacidad de relajación.

Existe un diagnóstico enfermero: **NANDA [00062] Riesgo de cansancio del rol de cuidador** relacionado con una actividad de ocio y descanso insuficiente por parte del cuidador o falta de experiencia en el cuidado. Se trata de la vulnerabilidad a “tener dificultad para desempeñar el rol del cuidador de la familia o de otras personas significativas”.

- Nuestro objetivo, **NOC [2508] Bienestar del cuidador principal**, es alcanzar la “percepción positiva del estado del proveedor de cuidados primarios”.
- Para ello existen intervenciones como **NIC [7040] Apoyo al cuidador principal** que consiste en ofrecer la información, consejos y apoyos necesarios para realizar los cuidados del paciente. El **NIC [5230] Mejorar el afrontamiento**, facilita los esfuerzos cognitivos y conductuales, para el manejo de los factores estresantes o amenazas percibidas que pueden interferir en la satisfacción de las demandas de la vida.

Los **Problemas de Colaboración** son problemas de salud que pueden prevenirse, solucionarse o reducirse por medio de actividades enfermeras en colaboración con otros profesionales.

Se incluye en este plan de cuidados el deterioro de las funciones cognitivas (EA). Contamos con una amplia variedad de actividades que podemos desarrollar con estos pacientes. Como intervenciones específicas que se pueden incluir en el plan de cuidados, se incorporan el entrenamiento de la memoria, la orientación de la realidad, la estimulación cognitiva o la terapia de reminiscencia.

Algunas de las **complicaciones potenciales** más significativas secundarias a esta enfermedad pueden ser ansiedad, trastornos del sueño, delirios o alucinaciones. Además, como consecuencia de la medicación, pueden producirse efectos adversos no deseados. Nuestros objetivos se centran en la vigilancia y control de dichas complicaciones desarrollando actividades en colaboración con otros profesionales.

Un **problema de autonomía** es la ausencia (parcial o temporal) de la capacidad física o psíquica de una persona para llevar a cabo las actividades necesarias para satisfacer sus necesidades básicas. Los problemas de autonomía que pueden ir apareciendo a medida que avanza esta enfermedad pueden darse en las necesidades de alimentación, higiene, vestido, uso del inodoro, movimiento y deambulación. En la mayoría de los casos son los cuidadores y familiares los que suplen estas necesidades, bien de manera parcial, o de forma total cuando la enfermedad está más avanzada. <sup>(69)</sup>



## 12. CONCLUSIONES

Pese a los avances en la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer, aún existen múltiples y diversos desafíos. Resulta cada vez más importante ampliar la información disponible, tanto sobre la etiopatogenia de la enfermedad, como su diagnóstico y su posterior tratamiento.

En primer lugar, la gran variedad de hipótesis propuestas sobre la etiología de la enfermedad da una idea de la complejidad que supone la EA. A pesar de que se han descrito varias teorías, estas son muy contrapuestas, y se observa que difieren unas de otras de una manera amplia. La determinación del mecanismo que ocasiona esta enfermedad conformaría la base inicial que permitiría un diagnóstico precoz y estrategias terapéuticas eficaces.

Además se requieren estudios adicionales sobre las pruebas diagnósticas, así como la búsqueda de unos marcadores específicos que puedan ser empleados para un diagnóstico precoz. Resulta muy difícil realizar un diagnóstico temprano de esta enfermedad, al tratarse de un proceso variable entre diferentes personas y generalmente silencioso.

Sin embargo, las mejoras para un diagnóstico precoz de la enfermedad tienen que estar acompañadas de tratamientos que puedan modificar su curso. Hoy en día disponemos de tratamientos sintomáticos, pero no tratamientos específicos, ni curativos. Existen fármacos que se encuentran en fases tempranas de investigación pero, al igual que en los puntos anteriores, son necesarios más estudios.

Esta dificultad en el tratamiento de la EA hace más significativo el papel de la enfermería como referente en la prestación de cuidados y la atención a estas personas con un enfoque integral. Resulta esencial el campo de la prevención de la enfermedad, promoción de la salud y el papel del profesional de enfermería en la consideración de cualquier signo o síntoma de alteración (cambios cognitivos, conductuales o funcionales), lo que puede permitir, o ayudar, a obtener un diagnóstico temprano.

Como se puede deducir del plan de cuidados expuesto, los profesionales de enfermería cuentan con una amplia variedad de actividades que se pueden llevar a cabo en el contexto de la práctica clínica. De esta forma, puede lograrse mantener, o incluso mejorar, la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias.

La enfermedad de Alzheimer constituye una patología compleja, cada vez más predominante en nuestra sociedad y que, hoy por hoy, no tiene cura. La investigación avanza y cada vez disponemos de más información acerca de su causa o de nuevas terapias que mejoran la calidad de vida de estas personas, pero es necesario apostar e invertir en ella.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alzheimer's Disease International (ADI) [Internet]. Londres: OMS; 2018 [acceso 22 mayo 2018]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/>
2. Toodayan N. Professor Alois Alzheimer (1864-1915): Lest we forget. *J Clin Neurosci*. 2016; 31:47-55.
3. Pérez-Trullén JM. A Brief Biography of Alois Alzheimer. *Neurosci Hist*. 2013; 1(3):125-36.
4. Bermejo Pareja F. *Neurología Clínica Básica*. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2012.
5. Patterson C. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. [Internet]. Londres: Alzheimer's Disease International (ADI); 2018 [acceso 22 mayo 2018]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
6. Álvarez Sanchez M, Pedroso I, de la Fe A, Parón Sánchez A, Álvarez Sánchez M, Álvarez L. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neuroci*. 2008;9(3):196-201.
7. Niu H, Alvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523—32.
8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte [Internet]. España; 2017 [acceso 16 mayo 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es>
9. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología*. [En prensa]2017 [acceso 16 mayo 2018]. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-informe-fundacion-del-cerebro-impacto-S021348531730350X>
10. Observatorio de Salud Pública de Cantabria (OSPC). Diagnóstico de salud Cantabria. Cantabria. Cantabria: Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria; 2013 [acceso 16 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.ospc.es/proyectos/2-diagnostico-de-salud-de-cantabria>
11. Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Marta-Moreno J, Hancoco-Saavedra J, Sicras-Mainar A, Soljak M et al. Comorbidity of dementia: a cross-sectional study of primary care older patients. *BMC Psychiatry*. 2014;14:84.
12. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and managing pain in people with Alzheimer's disease and other types of dementia: a systematic review. *CNS drugs*. 2016;30(6):481-97.
13. Britt DM, Day GS. Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A Review of the Cognitive Effects of Anticholinergic Medications in Older Adults. *Mo Med*. 2016;113(3):207-14.
14. Pérez Romero A, González Garrido S. La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2018;33(6):378-84.
15. Obulesu M, Jhansi Lakshmi M. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues. *Neurochem Res*. 2014;39(12):2301-12.
16. Álvarez S, Blanco A, Fresno M, Muñoz-Fernández MÁ. TNF- $\alpha$  Contributes to Caspase-3 Independent Apoptosis in Neuroblastoma Cells: Role of NFAT. *PLoS ONE*. 2011 [Acceso 24 mayo 2019];6(1): e16100. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016100>
17. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. *Neurología*. 2018;33(1):47-58.
18. Cicero CE, Mostile G, Vasta R, Rapisarda V, Signorelli SS, Ferrante M, et al. Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. *Environ Res*. 2017;159:82-94.

19. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, Staniland A, Cohen-Mansfield J, Aarsland D, et al. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:264–74.
20. Morelli L. La contribución de la hipótesis amiloide a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer: una visión crítica. *Quím. viva [Internet]*. 2016;15(1):7-12.
21. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595–608.
22. Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Rev Sindr Down*. 2010;27(2):63-76.
23. Bai XC, Yan C, Yang G, Lu P, Ma D, Sun L, et al. An atomic structure of human c-secretase. *Nature*. 2015;525(7568):212-17.
24. Estrada AE, Zomosa VC. Papel de la agregación del péptido Beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *REB Rev. Educ. bioquím*. 2017; 36(1):2-11.
25. Laurent C, Buée L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomed J*. 2018; 41(1):21-33.
26. Salcedo-Tello P, Ortiz-Matamoros A, Arias C. GSK3 Function in the Brain during Development, Neuronal Plasticity, and Neurodegeneration. *Int J Alzheimers Dis*. 2011; 2011: 189728. <https://www.hindawi.com/journals/ijad/2011/189728/>
27. Medina M, Wandosell F. Deconstructing GSK-3: The Fine Regulation of Its Activity. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:479249. <https://www.hindawi.com/journals/ijad/2011/479249/>
28. Hernandez F, Lucas JJ, Avia J. GSK3 and Tau: Two Convergence Points in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(1):S141-44.
29. Santa María I. Estudios sobre la fosforilación y agregación de la proteína tau y su posible relación con la enfermedad de Alzheimer [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2008.
30. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(4):640-51.
31. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(8):a006239.
32. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E - A Multifunctional Protein with Implications in Various Pathologies as a Result of Its Structural Features. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:359–65.
33. Umeno A, Biju V, Yoshida Y. In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes. *Free Radic Res*. 2017 [acceso 20 abril 2019];51(4):413-27.
34. Yeage A. Can the Flu and Other Viruses Cause Neurodegeneration? *Scientist*. [Internet] 2019 [acceso 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/features/can-the-flu-and-other-viruses-cause-neurodegeneration--65498>
35. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018;99(1): 64–82.
36. Canet G, Dias C, Gabelle A, Simonin Y, Gosselet F, Marchi N, et al. HIV Neuroinfection and Alzheimer's Disease: Similarities and Potential Links? *Front Cell Neurosci*. 2018;12:307.
37. Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, Chubarev VN, Avila-Rodriguez M, Bachurin SO, et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(6):4479-91.
38. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673-734.

39. Fiest KM, Roberts JL, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):S51-82.
40. Herman Lara H, Alanís-Garza EJ, Estrada Puente MF, Mureyko LL, Alarcón Torres DA, Ixtapan Turrent L. Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. *Prevención del Alzheimer. Gac Med Mex.* 2015;151(2):245-51.
41. Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2010;50(6):360-64.
42. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 2017;61:143-87.
43. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643.
44. McKenzie J, Bhatti L, Tursan d'Espaignet E. WHO Tobacco Knowledge Summaries: Tobacco and dementia. WHO. 2014 [acceso 17 mayo 2019]:1-4. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128041/WHO\\_NMH\\_PND\\_CIC\\_TKS\\_14.1\\_eng.pdf;jsessionid=6D85ABB1F3E3E3ACCECAB9274DC00AEF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128041/WHO_NMH_PND_CIC_TKS_14.1_eng.pdf;jsessionid=6D85ABB1F3E3E3ACCECAB9274DC00AEF?sequence=1)
45. Confederación Española de Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias [Internet]. Navarra; 2019 [acceso 10 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.ceafa.es/es>
46. Salinas Contreras RM, Hiriart M. Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 ¿factores de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer? *Arch Neurocienc (Mex).* 2016; 21:88-94.
47. Ferreira LS, Fernandes CS, Vieira MN, De Felice FG. Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:830.
48. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimers Dement.* 2013;9(6):657-65.
49. Van Praag H. Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease. *Brain Plast.* 2018;4(1): 1-2.
50. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chile.* 2017;145(4):501-7.
51. Monroe TB, Misra SK, Habermann RC, Dietrich MS, Cowan RL, Simmons SF. Pain reports and pain medication treatment in nursing home residents with and without dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(3):541-8.
52. Achterberg WP, Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, de Waal MW, Husebo BS, Lautenbacher S, et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1471-82.
53. Alzheimer's Association (alz.org) [Internet]. Chicago: 2017 [acceso 9 mayo 2019]. Disponible en: [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_stages\\_of\\_alzheimers.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp)
54. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13.
55. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. [Internet]. Madrid; 2010 [consultado 16 mayo 2018]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_484\\_Alzheimer\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf)
56. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 [acceso 15 abril 2019];(1):1-31. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011145.pub2/full>

57. Palsetia D, Rao GP, Tiwari SC, Lodha P, De Sousa A. The clock drawing test versus minimal status examination as a screening tool for dementia: A clinical comparison. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(1):1-10.
58. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015;5(1):3-14.
59. Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(1):26-37.
60. Matilla-Mora R, Martínez-Piédrola RM, Fernández Huete J. Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51(6):349-56.
61. Sánchez D, Bravo N, Miranda J, Olazarán J. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Medicine (Barc).* 2015;11(72):4316-22.
62. García-Alberca JM. Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología (Barc).* 2015;30(1):8-15.
63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Madrid; 2016 [acceso 9 abril 2019]. Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est\\_Neurodegenerativas\\_APROBADA\\_C\\_INTERTERRITORIAL.pdf](http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf)
64. Ruiz-Robledillo N, Moya-Albiol L. El cuidado informal: una visión actual. *Rev electrón motiv emoc.* 2012;1:22-30.
65. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [acceso 16 mayo 2019]. Madrid; 2018 [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017\\_notatecnica.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf)
66. Álvarez MS, Vigil PA. Factores asociados a la institucionalización de pacientes con demencia y sobrecarga del cuidador. *Rev Minist Trab Asun Soc.* 2006;60:129-47.
67. Instituto Cántabro de Servicios Sociales (ICASS). Cantabria; 2019 [acceso 24 mayo 2019]. Disponible en: <http://www.serviciosocialescantabria.org/>
68. Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer de Cantabria. Cantabria; 2018 [acceso 22 mayo 2019]. Disponible en: <http://www.afacantabria.com/>
69. NNNConsult. Nanda, NOC, NIC. [Internet] Elsevier; 2018. [acceso 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>